

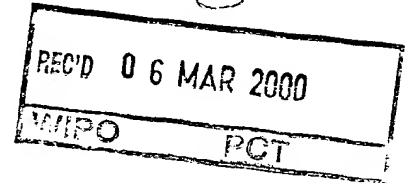


Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

- 2000/900



Bescheinigung

Certificate

Attestation

09/868941

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99100590.1

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

28/02/00

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 99100590.1

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: 14/01/99

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
LONZA A.G.
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:

Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl -ethanon

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

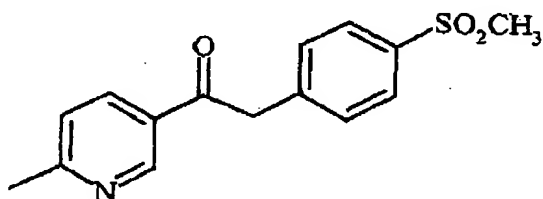
Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Beschreibung

Die Erfindung beinhaltet ein neues Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon der Formel

5



I

1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von sogenannten COX-2-Inhibitoren, pharmazeutischen Wirkstoffe mit schmerz- und entzündungshemmender Wirkung (R.S. Friesen et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 2777 – 2782; WO 98/03484).

Die Aufgabe der Erfindung bestand darin ein technisch gangbares Verfahren zur Herstellung des Zwischenproduktes der Formel I zur Verfügung zu stellen.

Die Aufgabe konnte gelöst werden mit dem erfindungsgemässen Verfahren nach

15 Patentanspruch 1.

Das erfindungsgemässe Verfahren zeichnet sich aus durch vier Stufen, wobei in der ersten Stufe a) 2-Methyl-5-ethylpyridin bei 500°C bis 700°C in Gegenwart von einem Katalysator in das 2-Methyl-5-vinylpyridin überführt wird,

20

in der zweiten Stufe b) das 2-Methyl-5-vinylpyridin mit Ozon und anschließender reduktiver Aufarbeitung in den 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd umgesetzt wird,

in der dritten Stufe c) der 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit einem Dialkylamin und einer CN-Quelle in das entsprechende N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl) acetonitril überführt wird

25

und schliesslich in der letzten Stufe d) das N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl) acetonitril in Gegenwart einer Base mit einem 4-(Methylsulfonyl) benzylohalogenid zum 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)]ethanon zum Endprodukt reagiert wird.

30

Ein beträchtlicher Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens beruht auf der Tatsache, dass vom grosstechnisch verfügbaren 2-Methyl-5-ethylpyridin ausgegangen werden kann.

Stufe a:

5

Die Dehydrierung von 2-Methyl-5-ethylpyridin zum 2-Methyl-5-vinylpyridin ist literaturbekannt (z.B. A.Nenz et al, Hydrocarbon Processing, 47(11), 1968, 139-144; US-A 2, 769,773)

10 Die Umsetzung verläuft bei 500°C bis 700°C in Gegenwart einer Vielzahl von verschiedenen Katalysatoren.

In der Regel gelangen Katalysatoren auf Basis von Siliciumdioxid, Silicagel, Eisenoxid, Zinkoxid, Chromoxid, Kupferchromit, Magnesiumoxid, Kaliumoxid, Aluminiumoxid oder Borphosphat, einzeln oder als Mischung, gegebenenfalls aufgebracht auf einen Träger zum Einsatz.

15 Gute Resultate lassen sich u.a mit einem Zinkoxiddkatalysator aufgebracht auf Bimsstein als Träger erzielen.

Es ist ausserdem von Vorteil für die Umsetzung das 2-Methylpyridin mit Wasserdampf oder einem Inertgas, vorzugsweise aber mit Wasserdampf zu verdünnen .

20 Das 2-Methyl-5-vinylpyridin kann auf einfache Weise, z.B. durch Abtrennen der Wasserphase und anschliessende Wasserdampfdestillation so gereinigt werden, dass es für die darauffolgende Stufe b) bereitgestellt werden kann.

Stufe b:

25

Die Umsetzung mit Ozon erfolgt zweckmässig in Gegenwart einer Mineralsäure bei einer Temperatur von -20 °C bis 0 °C, bevorzugt bei einer Temperatur von -15 °C bis -5 °C.

Als Mineralsäure eignet sich Schwefelsäure oder Phosphorsäure im besonderen Masse Schwefelsäure. Als Reaktionsmedium eignet sich Wasser und /oder ein polares

30 Lösungsmittel. Bewährt haben sich Mischungen von einem niederen Alkohol, wie Methanol oder Ethanol mit Wasser.

Der intermediär gebildete Ozonkomplex wird zur Gewinnung des 2-Methyl-5-carbaldehyds reduktiv, bevorzugt mit einem Alkalihydrogensulfit aufgearbeitet.

Geeignete Alkalihydrogensulfite sind das Natrium- oder das Kaliumhydrogensulfit. Es ist allerdings auch möglich andere bekannte Reduktionsmittel wie z.B. Dimethylsulfid, Thioharnstoff oder Trimethylphosphit oder Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators zu wählen.

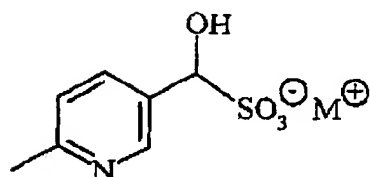
Im Falle der bevorzugten reduktiven Aufarbeitung mit Alkalihydrogensulfit arbeitet man im wesentlich gleichen Milieu wie für die Ozonisierung und üblicherweise bei einer Temperatur von -20 °C bis 20 °C, bevorzugt von -10 °C bis 0 °C.

Abhängig von den weiteren Aufarbeitungsschritten kann das 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd oder ein Addukt von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd gebildet werden.

Wünscht man den 2-Methyl-5-carbaldehyd zu isolieren kann eine selektive Extraktion des Reaktionsgemisches bei einem pH von etwa 4 bis 5 mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z. B. mit Essigsäureethylester erfolgen. Alternativ, aber bevorzugt kann zunächst ein Addukt von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd gebildet werden, welches darauf bei einem pH-Wert von etwa 10 in den 2-Methyl-5-carbaldehyd gespalten wird.

Besonders bevorzugt wird für die Weiterumsetzung in Stufe c) jedoch gleich das Addukt von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd eingesetzt. Damit kann eine Isolation des relativ instabilen 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds elegant umgangen werden.

Das Addukt von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd ist neu und nicht literaturbekannt und damit ebenfalls Gegenstand der Erfindung. Die Addukte haben die allgemeine Formel



II

worin M ein Alkalimetall bedeutet, und werden als 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalze bezeichnet. Als Alkalimetall M tritt zweckmässig Na oder K auf.

5

Stufe c:

Die Umsetzung des 2-Methylpyridin-5-carbaldehyds oder des Addukts von Alkalihydrogensulfit mit dem 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd erfolgt nach dem Prinzip der Strecker-Synthese mit einer CN-Quelle und einem Dialkylamin zum entsprechenden N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril.

10

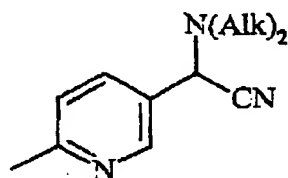
Als CN-Quelle kann dabei eine wässrige HCN-Lösung oder eine wässrige Lösung von einem Alkalicyanid dienen. Geeignetes Dialkylamin ist ein C₁₋₄-Dialkylamin, insbesondere Dimethylamin oder Diethylamin.

15

Die Umsetzungstemperatur bewegt sich vorteilhaft im Bereich von 0 °C bis 30 °C.

Es kann von Vorteil sein ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol oder t-Butylmethylether zuzusetzen. Die Aufarbeitung und Isolation des entsprechenden N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils kann dann über eine einfache Phasentrennung erfolgen. Die N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrile der allgemeinen Formel

20



III

25

worin Alk eine Alkylgruppe von 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, sind neue nicht literaturbekannte Verbindungen und damit ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Alkyl bedeutet konkret Methyl, Ethyl, n Propyl, iso Propyl, n Butyl, iso Butyl oder tert Butyl.
Bevorzugte Bedeutung von Alk ist Methyl oder Ethyl.

Stufe d:

5

Die Überführung des N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitrils durch Reaktion mit dem 4-(Methylsulfonyl) benzylhalogenid zum Endprodukt der Formel I erfolgt in Gegenwart einer Base. Geeignetes 4-(Methylsulfonyl) benzylhalogenid ist das 4-(Methylsulfonyl) benzylchlorid.

10

Als Base kann dabei eine wässrige Alkalihydroxidlösung, bevorzugt eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung eingesetzt werden, wobei in diesem Fall die Gegenwart eines üblichen Phasentransferkatalysators von Nutzen ist. Geeignete Phasentransferkatalysatoren sind z. B. die Tetraalkylammoniumhalogenide wie z. B. das Tetra n-butylammoniumchlorid oder das Tetra n-butylammoniumbromid. Die Umsetzungstemperatur bewegt sich dabei im Bereich von 40 °C bis 70 °C. Es kann von Vorteil sein ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol, Methylenchlorid oder t-Butylmethylether zuzusetzen.

15

Alternativ und bevorzugt wird als Base ein Alkalialkoholat verwendet. Geeignete Alkalialkoholate sind z. B. das Natrium- oder das Kalium tert. Butanolat oder das Natrium tert. Pentylat, bevorzugt aber das Kalium tert. Butanolat. Als Lösungsmittel empfehlen sich Ether wie z. B. das Tetrahydrofuran. Die Reaktionstemperatur bei dieser Variante beträgt in der Regel 15°C bis 25 °C.

25

Das 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)-ethanon kann auf fachmännisch übliche Weise z. B. durch Ansäuern des Reaktionsgemisches und anschließende Extraktion mit z. B. Toluol isoliert werden. Eine weitere Aufreinigung kann durch Rekristallisation z. B. in Acetonitril erfolgen.

30

Beispiel 1

Herstellung von 2-Methyl-5-vinylpyridin

Bimsstein mit einer Korngrösse von 6 bis 8 mm wird mit Wasser befeuchtet und mit 25% seines Trockengewichts mit Zinkoxid in Pulverform vermischt, in feuchtem Zustand in den Reaktor (Rohrlänge 750mm, Rohrdurchmesser 60mm) gefüllt und im Stickstoffstrom bei 650°C bis 700°C während 24h belassen.

76ml/h 2-Methyl-5-ethylpyridin wurden zusammen mit 87ml/h Wasserdampf bei 670°C bis 680°C und 665 mbar über den vorgenannten Katalysator geleitet. Am Reaktorende wurde ein Produktstrom bestehend aus 40,6 Gew.% 2-Methyl-5-vinylpyridin und 56,3% 2-Methyl-5-ethylpyridin entnommen. Bezogen auf umgesetztes 2-Methyl-5-ethylpyridin wurde eine Ausbeute von 93,0% erreicht.

Zur Reindarstellung des 2-Methyl-5-vinylpyridins wurde das Produktgemisch anschliessend wasserdampfdestilliert (266mbar, Kopftemperatur 59°C-60°C).

Beispiel 2

Herstellung von 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd

11,92 g 2-Methyl-5-vinylpyridin (Gehalt 85 %, 85 mmol), 50 ml Methanol und 10 ml Wasser wurden vorgelegt. Konzentrierte Schwefelsäure (9,81 g, 98 mmol) wurde so zudosiert, dass die Temperatur 20 °C nicht überstieg. Die Lösung wurde gekühlt auf -12 °C, anschliessend wurde ein Ozon/Sauerstoff Gemisch (ca. 5 % O₃ in O₂, 50 L/h) solange eingeleitet bis das 2-Methyl-5-vinylpyridin vollständig umgesetzt wurde. Wasser (50 ml) und 40 % wässrige NaHSO₃ Lösung (22,7 g, 85 mmol), wurden vorsichtig zudosiert. Das Reaktionsgemisch wurde erwärmt auf 20 °C und neutralisiert mit 30 % NaOH (ca. 32 g, 0,24 mol). Methanol wurde abdestilliert bei 30 - 40 °C, dann wurde zur Bildung des Bisulfit Addukts nochmals 22,7 g 40 % NaHSO₃ Lösung zugegeben. Nach 30 min. rühren wurde der pH wieder neutral gestellt, anschliessend wurden die neutralen Verunreinigungen extrahiert mit 35 ml t-Butylmethylether. Die wässrige Phase wurde mit 30 % NaOH auf pH 10 gebracht, und 26,5 g Na₂CO₃ (0,25 mol) wurden zugegeben. Der freigesetzte Aldehyd wurde extrahiert mit 2 mal 80 ml t-Butylmethylether. Nach Einengen des Lösungsmittels wurden 9 g 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd als leicht gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) :

2,66 (s, 3H);

7,35 (d, *J* = 8 Hz, 1H);

8,07 (dd, *J* = 8 Hz and 2,1 Hz, 1 H);

8,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H);

10,08 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃) :

24,98 (CH₃);

123,72 (C-5);

129,32 (C-3);

135,88 (C-4);

151,87 (C-2);

164,87 (C-6);

190,51 (C=O).

Beispiel 3a.

Herstellung von N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril (ex 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd)

73,2 g (1,25 eq.) Diethylamin und 100,3 g (1,15 eq.) einer 25 % HCN Lösung wurden bei 10 °C bis 15 °C simultan und während einer Stunde zu einer gut gerührten Mischung von 98,3 g (1,0 eq.) 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd in 200 ml Wasser und 200 ml Toluol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 3 h bei 30 °C gerührt.

Die Phasen wurden darauf getrennt und die Wasserphase mit 2 mal 100 ml Toluol extrahiert. Die organischen Phasen wurden zusammengenommen, dann das Toluol entfernt und worauf das Titelprodukt in Form eines gelblichen Öls und in einer Ausbeute von 172,3g (90,1 %) resultierte.

¹H-NMR (CDCl₃) :

8,65 (1H, s);

7,75 (1H, d);

7,20 (1H, d);

5,00 (1H, s);

14-01-1999

EP99100590.1

SPEC

2,68 (2H, m);

2,59 (13H, s);

2,50 (2H, m);

1,10 (6H, t).

5

¹H-NMR (D₆-DMSO) :

8,50 (1H, s);

7,70 (1H, d);

7,32 (1H, d);

5,45 (1H, s);

10

2,58 (2H, m);

2,50 (3H, s);

2,40 (2H, m);

1,02 (6H, t).

15

Beispiel 3b.

Herstellung von N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril (via Addukt von 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit Natriumhydrogensulfit)

- 20 Die Ozonolyse wurde durchgeführt wie im Beispiel 2, ausgehend von 23,84 g 2-Methyl-5-vinylpyridine (83,1 % GC, 166,2 mmol). Nachdem die Verunreinigungen bei neutralem pH extrahiert wurden, wurde die wässrige Phase auf 15 °C gekühlt und Diethylamin (21,94 g, 0,3 mol), dann 9,8 g NaCN (0,2 mol) zugegeben (je 10 Min. Zugabezeit). Die Lösung wurde gerührt 4,5 h bei 15 °C, das Produkt wurde anschliessend extrahiert mit 3 mal 85 ml Toluol.
- 25 Die vereinigten Extrakte wurden eingengt. Erhalten : 37,4 g N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl)acetonitril als oranges Oel. Gehalt : 83,7 % (GC, Gewicht-%), 0,34 % Aldehyd). Ausbeute : 92,7 % bezogen auf 2-Methyl-5-vinylpyridin.

¹H-NMR (CDCl₃) :

1,08 (t, 6H);

30

2,50 (m, 2H);

2,58 (s, 3H);

2,65 (m, 2H);

5,00 (s, 1H);

7,18 (d, $J = 8$ Hz, 1H);
7,74 (dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz, 1H);
8,66 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

5 **Beispiel 3c.**
Herstellung und Charakterisierung des Addukts von 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit Natriumhydrogensulfit

10 Nach der Bisulfit Zugabe wurde eine Probe gemessen mit ^1H - und ^{13}C -NMR. Die NMR Signale vom Aldehyd waren total verschwunden, anstelle wurden die folgenden Signale beobachtet:

15 ^1H -NMR (DMSO- d_6) :
1,96 (s, 3H);
5,01 (s, 1H);
6,85 (d, $J = 8$ Hz, 1H);
7,45 (dd, $J = 8$ and 2 Hz, 1H);
7,93 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

20 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) :
20,23 (CH₃);
81,78 (CH);
124,14 (C-5);
130,02 (C-3);
138,76 (C-4);
143,08 (C-2);
25 156,04 (C-6).

Beispiel 4a.**Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)ethanon
(wässrige NaOH als Base)**

- 5 41,07g (89,1%, 1,00eq.) N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril, 30ml Toluol und 10,0g Cellite wurden vorgelegt. 72g (5eq.) einer 50% wässrigen NaOH-Lösung wurden darauf während 15 Minuten so zugegeben, dass die Temperatur auf 20°C gehalten werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde auf 45°C erwärmt. Unter starkem Rühren wurde eine erste Portion von 0,32g Tetra n-butyl ammonium bromid zugegeben.
- 10 Unmittelbar darauf gab man während 1,5h eine Lösung 0,32g Tetra n-butyl ammonium bromid und 44,52g (1,2eq.) 4-(Methylsulfonyl)benzylchlorid in 200ml Toluol zu. Nach der Hälfte der Zugabe wird eine dritte Portion von 0,32g Tetra n-butyl ammonium bromid zugegeben und während 6h bei 45°C weitergeführt.
- Das Reaktionsgemisch wurde darauf auf Raumtemperatur gebracht, dann wurden 100ml
- 15 Wasser und 100ml Toluol zugegeben. Nach Filtration und Waschen des Rückstands mit 25 ml Toluol wurden die Phasen getrennt. Die Wasserphase wurde mit 2 mal 50 ml Toluol extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden darauf mit 380 ml 1N HCl extrahiert. Neutralisation mit 29,6g 50% wässrigen NaOH-Lösung bis pH 4,5 führte zur Auskristallisation des Titelprodukts. Die Suspension wurde filtriert, das Produkt gewaschen
- 20 mit 2 mal 100ml Wasser und 2 mal 80 ml Isopropanol/Wasser 1:1 und anschliessend getrocknet bei 20°C / 20mbar.
- Man erhielt 40,19 g (76,4%) des Titelproduktes mit einem Gehalt von 99,0%.

Fp. 182°C-183°C

25

¹H-NMR (CDCl₃) :

9,15 (1H, s);

8,18 (1H, d);

7,92 (2H, d);

7,47 (2H, d);

30

7,30 (1H, d);

4,39 (2H, s);

3,04 (3H, s);

2,63 (3H, s).

Beispiel 4b.**Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)ethanon
(Alkoholat, wasserfrei)**

- 5 48,16g (84,5%, 1,00eq.) N,N-Diethylamino-(6-methylpyridin-3-yl) acetonitril in 20 ml Tetrahydrofuran wurden während 30 Minuten bei 20°C zu einer Suspension von 38,58g (1,7 eq.) Kalium t-butanolat in 60 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Unmittelbar anschliessend wurden 42,59g (1,03 eq) 4-(Methylsulfonyl)benzylchlorid in 60 ml Tetrahydrofuran während 1,5h bei 20°C bis 25°C zugegeben.
- 10 Nach 0,5h Rühren bei 20°C wurde das Reaktionsgemisch mit 100ml Wasser verdünnt und mit 180ml 2N HCl während einer Stunde auf pH 2 gebracht. Nach weiteren 0,5h bei 20°C wurde mit 10g einer 30% wässrigen NaOH-Lösung auf pH 3 gestellt. Nach einer Stunde Rühren bei 20 °C wurde die Suspension filtriert, das Produkt gewaschen mit 2 mal 150 ml Wasser und 2 mal 100 ml Wasser/Isopropanol 1:1. Nach dem Trocknen bei 20°C/20mbar wurden 53,72g
- 15 (92%) des Titelproduktes mit einem Gehalt von 99,1% erhalten.

Fp. 182°C-183°C

¹H-NMR (CDCl₃) :

20

9,15 (1H, s);

8,18 (1H, d);

7,92 (2H, d);

7,47 (2H, d);

7,30 (1H, d);

4,39 (2H, s);

25

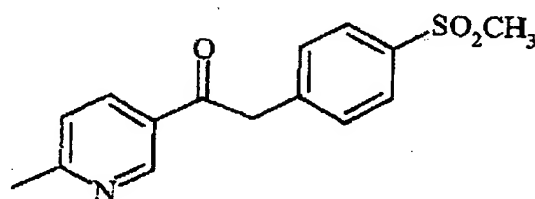
3,04 (3H, s);

2,63 (3H, s).

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)-ethanon der Formel

5



dadurch gekennzeichnet, dass

10

in der ersten Stufe a) 2-Methyl-5-ethylpyridin bei 500°C bis 700°C in Gegenwart von einem Katalysator in das 2-Methyl-5-vinylpyridin überführt wird,

in der zweiten Stufe b) das 2-Methyl-5-vinylpyridin mit Ozon und durch anschliessende reduktive Aufarbeitung in den 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd überführt wird,

15

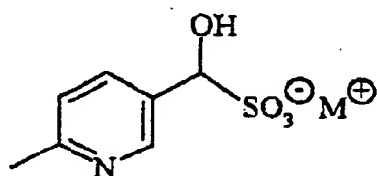
in der dritten Stufe c) der 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit einem Dialkylamin und einer CN Quelle in das entsprechende N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril überführt wird und schliesslich

20

in der letzten Stufe d) das N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl) acetonitril in Gegenwart einer Base mit einem 4-(Methylsulfonyl) benzylhalogenid zum 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl)-ethanon reagiert wird.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysator in
- 25 der Stufe a) ein Siliciumdioxid, Silicagel, Eisenoxid, Zinkoxid, Chromoxid, Kupferchromit, Magnesiumoxid, Kaliumoxid, Aluminiumoxid oder Borphosphat, einzeln oder als Mischung, gegebenenfalls aufgebracht auf einem Träger verwendet wird.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in der Stufe a) bei einer Temperatur von 600°C bis 700 °C erfolgt.
4. Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit Ozon in der Stufe b) in Gegenwart einer Mineralsäure, bei einer Temperatur von -20 °C bis 0 °C erfolgt.
5. Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die reduktive Aufarbeitung in Stufe b) mit einem Alkalihydrogensulfit bei einer Temperatur von -20 °C bis 20 °C erfolgt.
6. Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als CN-Quelle in Stufe c) eine wässrige HCN-Lösung oder einer wässrige Lösung eines Alkalicyanids verwendet wird.
7. Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzungstemperatur in Stufe c) 0 °C bis 30 °C beträgt.
8. Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in Stufe b) ein Addukt des 2-Methylpyridin-5-carbaldehyd mit dem Alkalihydrogensulfit gebildet wird, welches direkt, ohne es zu isolieren, in Stufe c) eingesetzt wird.
9. Verfahren gemäss einem der Patentansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Base in der Stufe d) entweder eine wässrige Alkalihydroxidlösung zusammen mit einem Phasentransferkatalysator oder ein Alkalialkoholat in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels verwendet wird.
10. 1-Hydroxy-(6-methylpyridin-3-yl)methansulfonsäuresalze der allgemeinen Formel



II

14-01-1999

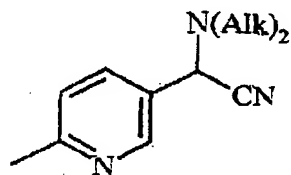
SPEC

14

worin M ein Alkalimetall bedeutet.

11. N,N-Dialkylamino-(6-methyl-3-pyridyl)acetonitril der allgemeinen Formel

5

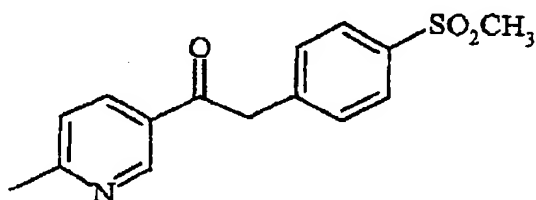


III

worin Alk eine Alkylgruppe von 1 bis 4 C-Atomen bedeutet.

Zusammenfassung

Es wird ein vierstufiges Verfahren zur Herstellung von 1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-
5 (methylsulfonyl)phenyl]-ethanon der Formel



I

ausgehend von 2-Methyl-5-ethylpyridin beschrieben.

1-(6-Methylpyridin-3-yl)-2-[(4-(methylsulfonyl)phenyl]-ethanon ist ein Zwischenprodukt zur
10 Herstellung von COX-2 Inhibitoren.

15

20

25

Basel, 04. Januar 1999

30 SREP / B. Rauber / slu / LA

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)